

Translation

PCT COOPERATION TREATY

PCT/EP2003/010630



# PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 11343P-WO	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP2003/010630	International filing date (day/month/year) 24 September 2003 (24.09.2003)	Priority date (day/month/year) 25 September 2002 (25.09.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 9/00		
Applicant CAPSULATION NANOSCIENCE AG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 3 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 02 April 2004 (02.04.2004)	Date of completion of this report 23 September 2004 (23.09.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP2003/010630

## I. Basis of the report

### 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
 pages 1-17, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages 1-16, filed with the letter of 18 June 2004 (18.06.2004)
- ☐ the drawings:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

### 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item. These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

### 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

### 4. ☒ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☒ the claims, Nos. 17, 18
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

### 5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP2003/010630

## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 1-16 (in part)

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. \_\_\_\_\_  
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_  
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported  
by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 1-16 (in part)

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III

Non-establishment of opinion with regard to novelty,  
inventive step and industrial applicability

The applicant should be aware that a search was conducted for those portions of the application that are clear and/or supported within the meaning of PCT Article 6 and/or disclosed within the meaning of PCT Article 5. Consequently, an examination can be carried out only for those portions of the application for which a complete search has been conducted (see search report, form PCT/ISA/210).

As indicated on form PCT/ISA/210 of the search report, the search covers solid administration forms such as those on page 3, lines 9 and 10 and fast-release micro- or nanocapsules like those disclosed in the original claim 1. The technical features introduced into the claim 1 of 18 June 2004 were already taken into account in the search. Therefore, the search report can be regarded as valid and comprehensive, even in light of the newly submitted set of claims.

The parameter consisting of a defined dissolution time cannot be efficiently queried in the databases owing to a lack of citations in the literature. Furthermore, attention is hereby drawn to the lack of clarity of said parameter within the meaning of PCT Article 6, as indicated in Box V, point 2.1.

By using the above-mentioned search strategy, however, all of the fast-release administration forms having the

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/ 03/10630

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III

indicated technical features have, in principle, been obtained as results.

The international preliminary examination has been carried out on this basis (PCT Rule 66.1(e)).

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 03/10630

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-16	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-16	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-16	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations**

- 1) Amendments - PCT Article 34(b), PCT Rule 70.2
  - 1.1) The amendments of 18 June 2004 (claims 1-16) are in line with the disclosure of the originally submitted application and therefore meet the requirements of PCT Article 34(b) and PCT Rule 70.2 c).
  - 1.2) In accordance with PCT Rule 70.2 a), the international preliminary examination report relates to the disclosure of the amended claims submitted with the letter of 18 June 2004.
- 2) Clarity - PCT Article 6
  - 2.1) The claims of the present application mention a dissolution time, the definition of which remains unknown.

In the examples, each active substance release is measured using the paddle method in hydrochloric acid. The two parameters differ and are based on different monographs (Europäisches Arzneibuch. 1997. 2.9.1 and 2.9.3) and test methods (dissolution tester versus the rotating paddle method or the basket method). The formulation of the problem to be solved requires an accelerated active substance

dissolution with rapid effect, i.e. in effect, a rapid active substance release like that measured in the examples. Therefore, there is a discrepancy between the description and the claims, and the claims lack clarity within the meaning of PCT Article 6, because the precise scope of the claims cannot be determined.

- 2.2) Claims 1-3 (and 4-16, in part) do not meet the requirements of PCT Article 6, because the subject matter for which protection is sought is not clearly defined. The claims attempt to define the subject matter in terms of the result to be achieved, namely that the administration form should have a dissolution time of less than 2 minutes (see claim 1), of less than 30 seconds (see claim 2), and that the active substance should be almost entirely released within 30 minutes (see claim 3). This merely serves to indicate the problem to be solved. In order to remedy this defect, the technical features necessary for achieving this result would have to be included in the claims.
- 3) This report makes reference to the following documents (D1-D4) cited in the search report; the same numbering will be used throughout the procedure:

D1: WO0203955

D2: US2001055611

D3: WO0054777

D4: WO0077281.

If not otherwise indicated, reference is made to the corresponding cited passages in D1-D4 (see search

report, PCT/ISA/210).

- 4) Novelty - PCT Article 33(1) and (2)
- 4.1) D1 discloses fast-release bioadhesive microspheres for sublingual administration with at least one principle of action. The poorly soluble active substances can be, *inter alia*, vitamins, cardiovascular agents, anti-migraine drugs, analgesics, sedatives, soporifics, or stimulants for the nervous system. The average diameter of a microsphere is 20 micrometers, and approximately 94% of the clonazepam and clobetasolpropionate was released after 30 minutes in *in vitro* models.

D2 describes rapidly dissolving, solid oral administration forms consisting of coated microparticles that contain an active substance and were introduced into a matrix solution of gelatin and mannitol (at a ratio of 1:1 to 1:2). The active substance can be, *inter alia*, an analgesic, an anti-arrythmatic, an anti-diharroeal agent, an antidepressant, an anti-hypertensive agent, an anti-hypnotic agent, a mineral substance or a vitamin. The tablets dissolve in water within ten seconds.

D3 discloses an administration form that is applied sublingually, contains sildenafil and dissolves in 15-60 minutes, and preferably in 2 minutes. It consists of an active substance, polyelectrolytes or mannitol as osmotically active substances, and a water-soluble polymer (gelatin, *inter alia*).

This form is produced by means of a solution or suspension in D1 and D2, and via a granulate in the case of D3.



4.2) D1-D3 do not disclose shells of the micro- or nanocapsules with a counterion to the polyelectrolyte, with at least one lipid layer or double lipid layer, or the production of the matrix by means of freeze-drying, drying or solidification of a substance that has been drawn out to form a film or extruded, or the drawing out of a solution or suspension to form a film and its division into individual doses.

4.3) In light of D1-D3 and with reference to Box III, points 1.1, 1.2, 2.1, 2.2, 4.1 and 4.2, the subject matter of claims 1-16 of the present application is regarded as novel within the meaning of PCT Article 33(1) and (2).

5) Inventive step - PCT Article 33(1) and (3)

5.1) The problem to be solved by the present application was that of treating acute illnesses or symptoms, including by means of poorly soluble active substances.

The problem was solved according to the applicant by a solid, oral administration form containing a coherent matrix with a poorly soluble active substance in the form of fast-release micro- or nanocapsules, in which administration form these micro- or nanocapsules have a core and a shell, the core contains the poorly soluble active substance, and the shell consists of material that is highly permeable for the active substance and contains a complex of at least one polyelectrolyte and a counterion to the polyelectrolyte.

D1, which can be regarded as the closest prior art, discloses fast-release bioadhesive microspheres for sublingual administration with at least one principle of action and an average diameter of 20 micrometers. The poorly soluble active substances can be, *inter alia*, vitamins, cardiovascular agents, anti-migraine substances, analgesics, sedatives, soporifics, or stimulants for the nervous system. Approximately 94% of the clonazepam and clobetasolpropionate was released after 30 minutes in *in vitro* models.

D4 discloses microparticles (with an average diameter of 50 micrometers) consisting of a crystalline template particle (proteins, peptides, hormones, growth factors, antibiotics, *inter alia*) and a shell. The shell contains alternating layers of polyelectrolytes and/or nanoparticles with opposite charges.

It is obvious from the teachings of D1 and D4 for a person skilled in the art to produce micro- or nanoparticles made of a core consisting of an active substance and a shell for a coherent matrix of a solid, oral administration form (for example, sublingual or buccal tablets) with the fast release of poorly soluble active substances. The shell can contain gelatin and mannitol at a ratio of 1:1 and/or a complex of at least one polyelectrolyte and a counterion to the polyelectrolyte. The methods of production by means of freeze-drying, the production of a suspension or solution, as well as their drawing out to form a film and their separation into individual doses are known to a person skilled in the art based on standard production practice and

textbook knowledge.

- 5.2) With respect to Box III, point 1 and Box V, points 1.1, 1.2, 2.1, 2.2, 4.1, 4.2 and 5.1, and in view of the combination of the teachings of D1 and D4, the subject matter of claims 1-16 is not regarded as inventive within the meaning of PCT Article 33(1) and (3).

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESEN

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT (Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 24 SEP 2004

WIPO

PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 11343P-WO	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/10630	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 24.09.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 25.09.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/00		
Anmelder CAPSULATION NANOSCIENCE AG et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.



2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

- ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 3 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Bescheids
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  02.04.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  23.09.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Schifferer, H Tel. +49 89 2399-7472 

**I. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

**Beschreibung, Seiten**

1-17 in der ursprünglich eingereichten Fassung

**Ansprüche, Nr.**

1-16 eingegangen am 18.06.2004 mit Schreiben vom 18.06.2004

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☒ Ansprüche, Nr.: 17, 18
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

☐ die gesamte internationale Anmeldung,

☒ Ansprüche Nr. 1-16 (zum Teil)

Begründung:

☐ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):

☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):

☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

☒ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 1-16 (zum Teil) wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

1. Feststellung  
Neuheit (N)

Ja: Ansprüche 1-16

Nein: Ansprüche -

Erfinderische Tätigkeit (IS)

Ja: Ansprüche -

Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)

Nein: Ansprüche 1-16

Ja: Ansprüche: 1-16

Nein: Ansprüche: -

2. Unterlagen und Erklärungen:

**siehe Beiblatt**

**III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

Der Anmelder sollte sich dessen bewußt sein, daß die Recherche für diejenigen Teile der Anmeldung durchgeführt wurde, die klar und/oder gestützt im Sinne des Artikels 6 PCT und/oder offengelegt im Sinne des Artikels 5 PCT sind. Folglich kann die Prüfung nur für diejenigen Teile der Anmeldung durchgeführt werden, die komplett recherchiert wurden (siehe Recherchenbericht, Formblatt PCT/ISA/210).

Die Recherche schließt - wie auf dem Formblatt PCT/ISA 210 des Suchberichtes zum Ausdruck gebracht - solche festen Darreichungsformen ein, wie sie auf Seite 3, Zeilen 9 und 10 aufgeführt sind sowie schnellfreisetzende Mikro- oder Nanokapseln, wie diese im ursprünglichen Anspruch 1 genannt waren. Die technischen Merkmale, die in den ersten Anspruch vom 18. Juni 2004 aufgenommen wurden, sind bereits bei dieser Suche berücksichtigt worden. Deshalb ist der Suchbericht auch in dem Licht des neu eingereichten Anspruchsatzes als gültig und umfassend zu betrachten.

Der Parameter einer definierten Zerfallszeit kann aufgrund fehlender Angaben in der Literatur nicht gezielt in den Datenbanken abgefragt werden. Zudem sei auf dessen Unklarheit nach Artikel 6 PCT verwiesen, wie sie in V-2.1 ausgedrückt wird.

Jedoch mit der oben angegebenen Suchstrategie sind als Ergebnis grundsätzlich alle schnellfreisetzenden Darreichungsformen, die die angegebenen technischen Merkmale aufwiesen, erhalten worden.

Auf dieser Basis wurde die internationale vorläufige Prüfung durchgeführt (Regel 66.1 (e) PCT).

**V Begründete Feststellung nach Regel 66.2 (a) (ii) hinsichtlich Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit**

**1) Änderungen - Artikel 34 (b) PCT, Regel 70.2 PCT**

1.1) Die Änderungen vom 18. Juni 2004 (Ansprüche 1-16) entsprechen dem Inhalt der ursprünglich eingereichten Anmeldung und damit Artikel 34 (b) wie Regel 70.2 c) PCT.

1.2) Der Internationale Vorläufige Prüfungsbericht bezieht sich gemäß Regel 70.2 a) PCT auf die geänderten Ansprüche, die mit Schreiben vom 18.06.2004 eingereicht wurden.

**2) Klarheit - Artikel 6 PCT**

2.1) Die vorliegende Anmeldung spricht in den Ansprüchen von Zerfallszeit, dessen Definition unbekannt bleibt.

In den Beispielen wird die jeweilige Wirkstofffreisetzung unter Verwendung der Rühr-Methode (paddle method) in Salzsäure gemessen. Beide Parameter sind voneinander verschieden, basieren auf unterschiedlichen Monographien (Europäisches Arzneibuch, 1997, 2.9.1; wie 2.9.3 und Testmethoden (Zerfallstester im Vergleich zu Rührflügel- bzw. Drehkörbchen-Methode). In der Problemformulierung wird eine beschleunigte Wirkstoffauflösung bei schnellem Wirkungseintritt gefordert, also letztendlich eine rasche Wirkstofffreisetzung, wie sie in den Beispielen gemessen wurde. Damit besteht eine Diskrepanz zwischen Beschreibung und den Ansprüchen, die jeweiligen Ansprüche sind nicht klar im Sinne von Artikel 6 PCT, da der exakte Rahmen der Ansprüche nicht festgestellt werden kann.

2.2) Die Ansprüche 1-3 (4-16 zum Teil) entsprechen nicht den Erfordernissen des Artikels 6 PCT, weil der Gegenstand des Schutzbegehrens nicht klar definiert ist. In den Ansprüchen wird versucht, den Gegenstand durch das zu erreichende Ergebnis zu definieren, nämlich dahingehend, daß die Darreichungsform eine Zerfallszeit von weniger als 2 Minuten (siehe Anspruch 1), von weniger als 30 Sekunden (siehe Anspruch 2) habe und daß der Wirkstoff praktisch innerhalb von 30 Minuten freigesetzt sei (siehe Anspruch 3). Damit wird aber lediglich die zu lösende Aufgabe angegeben. Zur Beseitigung dieses Mangels erscheint es erforderlich, die für die Erzielung dieses Ergebnisses notwendigen technischen Merkmale in die Ansprüche aufzunehmen.

3) Dokumente

In diesem Bescheid werden folgende, im Recherchenbericht zitierte Dokumente (D1-D4) genannt; die Numerierung wird auch im weiteren Verfahren beibehalten:

D1: WO0203955  
D2: US2001055611  
D3: WO0054777  
D4: WO0077281

Wenn nicht anders angegeben, wird auf die entsprechend zitierten Abschnitte in D1-D4 verwiesen (siehe Recherchenbericht, PCT/ISA/210).

4) Neuheit - Artikel 33 (1) und (2) PCT

4.1) D1 offenbart schnell freisetzende bioadhäsive Mikrokügelchen mit mindestens einem Wirkprinzip zur sublingualen Verabreichung. Die schwerlöslichen Wirkstoffe können u.a. Vitamine, kardiovaskuläre Stoffe, Substanzen gegen Migräne, Analgetika, Sedativa, Schlafmittel, Stimulantien des Nervensystems sein. Der durchschnittliche Durchmesser der Mikrokügelchen ist 20 Mikrometer, die Freisetzung von Clonazepam und Clobetasolpropionat betrug ca. 94 % nach 30 Minuten in in vitro-Modellen.

D2 beschreibt schnell zerfallende, feste orale Darreichungsformen, die aus beschichteten, wirkstoffhaltigen Mikropartikeln bestehen, die selbst in eine Matrixlösung aus Gelatine und Mannitol (Verhältnis 1: 1 bis 1: 1.2) eingebracht wurden. Der Wirkstoff kann u.a. ein Analgetikum, ein Antiarrhythmikum, ein Antidiarrhoikum, ein Antidepressivum, ein Antihypertensivum, ein Hypnotikum, ein Mineralstoff oder ein Vitamin sein. Die Tabletten zerfallen in Wasser innerhalb von 10 Sekunden.

D3 legt eine sublingual zu applizierende, Sildenafil-haltige Darreichungsform offen, die in 15-60 Minuten, vorzugsweise 2 Minuten, zerfällt. Sie besteht aus dem Wirkstoff, Polyelektrolyten bzw. Mannitol als osmotisch wirksamen Substanzen und einem in Wasser zerfallenden Polymer (u. a. Gelatine).

Die Herstellung erfolgt über Lösung/Suspension im Falle von D1, D2, über ein Granulat im Falle von D3.

4.2) D1-D3 legen Hüllen der Mikro- oder Nanokapseln mit einem Gegenion zum Polyelektrolyt, mit mindestens einer Lipidschicht oder Lipid-Doppelschicht sowie die Herstellung der Matrix durch Gefriertrocknung, Trocknung/Erstarrung einer filmartig ausgestrichenen bzw. extrudierten Masse



und das filmartige Ausstreichen einer Lösung oder Suspension sowie Unterteilung in Dosiseinheiten nicht offen.

- 4.3) Im Lichte von D1-D3 und mit Bezug auf die Punkte III-1., V - 1.1, 1.2, 2.1, 2.2, 4.1, 4.2 ist der Gegenstand der Ansprüche 1-16 in der vorliegenden Anmeldung als neu im Sinne der Artikel 33 (1) und (2) PCT zu betrachten.

- 5) Erfinderische Tätigkeit - Artikel 33 (1) und (3) PCT

- 5.1) Das Problem, das es in der vorliegenden Anmeldung zu lösen galt, war die Behandlung akuter Krankheiten oder Symptome auch unter Verwendung schwerlöslicher Wirkstoffe.

Die Lösung des Problems erfolgte gemäß Anmelder durch eine feste, oral zu verabreichende Darreichungsform, die eine kohärente Matrix mit schwerlöslichem Wirkstoff in der Form von schnellfreisetzenden Mikro- oder Nanokapseln enthält, in der diese Mikro- oder Nanokapseln einen Kern und eine Hülle aufweisen, der Kern den schwerlöslichen Wirkstoff enthält, die Hülle aus Material von hoher Permeabilität für den Wirkstoff besteht und einen Komplex aus mindestens einem Polyelektrolyt und einem Gegenion zum Polyelektrolyt enthält.

D1, das als nächst liegender Stand der Technik bezeichnet werden kann, offenbart schnell freisetzende bioadhäsive Mikrokügelchen mit mindestens einem Wirkprinzip zur sublingualen Verabreichung und mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 20 Mikrometer. Die schwerlöslichen Wirkstoffe können u.a. Vitamine, kardiovaskuläre Stoffe, Substanzen gegen Migräne, Analgetika, Sedativa, Schlafmittel, Stimulantien des Nervensystems sein. Die Freisetzung von Clonazepam und Clobetasolpropionat betrug ca. 94 % nach 30 Minuten in in vitro-Modellen.

D4 legt Mikropartikel (durchschnittlicher Durchmesser von 50 Mikrometern) offen, die aus einem kristallinen Templatpartikel (Proteine, Peptide, Hormone, Wachstumsfaktoren, Antibiotika u.a.) und einer Hülle bestehen. Die Hülle umfaßt alternierende Schichten entgegengesetzt geladener Polyelektrolyte und/oder Nanopartikel.

Aufgrund der Lehre von D1 und D4 ist es einem Fachmann offensichtlich, Mikro-/Nanopartikel aus wirkstoffhaltigem Kern und Hülle für eine kohärente Matrix einer festen oralen Darreichungsform (z. B. Sublingual- oder Buccaltabletten) mit schneller Freisetzung schwerlöslicher Wirkstoffe herzustellen. Die Hülle kann dabei Gelatine und Mannitol im Verhältnis 1 : 1 und/oder einen Komplex aus mindestens einem Polyelektrolyt und einem Gegenion zum Polyelektrolyt enthalten. Die jeweiligen Verfahren zur Herstellung über Gefriertrocknung, Herstellung einer Suspension/Lösung, deren filmartiges Ausstreichen und Abteilen in Dosiseinheiten sind dem Fachmann aufgrund allgemeiner Herstellungspraxis und Textbuchwissen bekannt.

- 5.2) Mit Bezug auf III-1, V-1.1, 1.2, 2.1, 2.2, 4.1, 4.2, 5.1 und unter Kombination der Lehre von D1 und D4 ist der Gegenstand der Ansprüche 1-16 als nicht erfinderisch gemäß Artikel 33 (1) und (3) PCT zu betrachten.

**Patentansprüche**

1. Feste Darreichungsform zur oralen Verabreichung, enthaltend eine kohärente Matrix mit einer Zerfallszeit von weniger als 2 Minuten, wobei
  - 5 - die Matrix einen in einer physiologischen Flüssigkeit schwerlöslichen Wirkstoff enthält, der in der Form von schnellfreisetzenden Mikro- oder Nanokapseln vorliegt,
  - die Mikro- oder Nanokapseln einen Kern und eine Hülle enthalten,
  - der Kern den schwerlöslichen Wirkstoff enthält,
  - 10 - die Hülle im Wesentlichen aus einem Material mit hoher Permeabilität für den schwerlöslichen Wirkstoff besteht, und
  - die Hülle der Mikro- oder Nanokapseln einen Komplex aus mindestens einem Polyelektrolyt und einem Gegenion zum Polyelektrolyt enthält.
2. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die  
15 Matrix eine Zerfallszeit von weniger als 30 Sekunden aufweist.
3. Darreichungsform nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie ihren Wirkstoff innerhalb von 30 Minuten praktisch vollständig freisetzt.
4. Darreichungsform nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie Gelatine und Mannitol in einem Verhältnis 1:1 bis 1:3 enthält.
- 20 5. Darreichungsform nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der schwerlösliche Wirkstoff ein Analgetikum, ein Migränemittel, ein Spasmolytikum, ein Antiemetikum, ein Antiallergikum, ein Antidiarrhoikum, ein Antihypertonikum, ein Antihypotonikum, ein Antivertiginosum, ein Psychopharmakon, ein Antidot, ein Entwöhnungsmittel, ein Antiarrhythmikum, ein

Sedativum, ein Hypnotikum, ein wehenstillendes Mittel, ein Diagnostikum oder eine Substanz gegen erektile Dysfunktion ist.

6. Darreichungsform nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Mikro- oder Nanokapseln eine mittlere Teilchengröße von nicht mehr als etwa 10 µm besitzen.

7. Darreichungsform nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Gegenion ein Polyelektrolyt ist.

8. Darreichungsform nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Mikro- oder Nanokapseln durch schichtweises elektrostatisches Selbstassemblieren hergestellt sind.

9. Darreichungsform nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Hülle der Mikro- oder Nanokapseln mindestens eine Lipidschicht oder Lipid-Doppelschicht enthält.

10. Darreichungsform nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Matrix durch Komprimieren eines Pulvers oder Granulats hergestellt ist.

11. Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Matrix durch Gefriertrocknung einer flüssigen oder dickflüssigen Masse hergestellt ist.

12. Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Matrix durch Trocknung oder Erstarrung einer filmartig ausgestrichenen oder extrudierten Masse hergestellt ist.

13. Verfahren zur Herstellung einer Darreichungsform nach Anspruch 1 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass schnellfreisetzende Mikro- oder Nanokapseln enthaltend einen schwerlöslichen Wirkstoff mit matrixbildenden, physiologisch

unbedenklichen Hilfsstoffen gemischt und optional granuliert werden, wonach die Mischung oder das Granulat zu Tabletten gepresst wird.

14. Verfahren zur Herstellung einer Darreichungsform nach Anspruch 1 oder 11, dadurch gekennzeichnet, dass schnellfreisetzende Mikro- oder Nanokapseln 5 enthaltend einen schwerlöslichen Wirkstoff mit matrixbildenden, physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen und einem flüssigen Träger zu einer Lösung oder Suspension gemischt werden, wonach die Lösung oder Suspension in Dosiseinheiten abgeteilt und gefriergetrocknet wird.

15 15. Verfahren zur Herstellung einer Darreichungsform nach Anspruch 1 oder 10 12, dadurch gekennzeichnet, dass schnellfreisetzende Mikro- oder Nanokapseln enthaltend einen schwerlöslichen Wirkstoff mit matrixbildenden, physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen und einem flüssigen Träger zu einer Lösung oder Suspension gemischt werden, wonach die Lösung oder Suspension filmartig ausgestrichen, getrocknet und in Dosiseinheiten abgeteilt wird.

16. Verwendung einer Darreichungsform nach einem der voranstehenden Ansprüche zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung akuter Krankheiten oder Symptome.